Aus dem Tropenmedizinischen Institut
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H.-J. Knüttgen

BEEINFLUSSUNG DER PARASITÄMIE BEI TRÄCHTIGEN BAUMWOLLRATTEN DURCH BEHANDLUNG MIT MIKROFILARIEN UND INFEKTIONSVERLAUF BEI DEN ENTSPRECHENDEN JUNGTIEREN

(LITOMOSOIDES CARINII, NEMATODA: FILARIOIDEA).

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ralf Erwin Schultebraucks
aus Unna

1979

Aus dem Tropenmedizinischen Institut
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. H.-J. Knüttgen

BEEINFLUSSUNG DER PARASITÄMIE BEI TRÄCHTIGEN BAUMWOLLRATTEN DURCH BEHANDLUNG MIT MIKROFILARIEN UND INFEKTIONSVERLAUF BEI DEN ENTSPRECHENDEN JUNGTIEREN

(LITOMOSOIDES CARINII, NEMATODA: FILARIOIDEA).

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Theoretische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Ralf Erwin Schultebraucks
aus Unna

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. med. H. Haselmann
1. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. P. Wenk
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. H.-J. Knüttgen

Inhalt

1. Einleitung
2. Material und Technik
2.1. Versuchstiere und deren Haltung
2.2. Narkose der Versuchstiere
2.3. Durchführung der quantitativen Infektion
2.4. Isolierung der Blutmikrofilarien und Herstellung einer Suspension
2.5. i.v.-Injektion von Mikrofilarien-Suspension
2.6. Mikrofilarientest
2.7. Obduktion der Versuchstiere
2.8. Statistische Prüfung der Resultate
3. Versuche und Ergebnisse
3.1. Mikrofilarien-Injektion bei trächtigen Tieren
3.2. Versuche mit neonatalen Tieren von behandelten Muttertieren
4. Besprechung der Ergebnisse
4.1. Mikrofilarien-Injektion bei trächtigen Tieren
4.2. Versuche mit neonatalen Tieren von behandelten Muttertieren
5. Zusammenfassung
6. Literaturverzeichnis
7. Anhang
7.1. Tabellen
7.2. Abkürzungen

1. Einleitung

Durch subcutane (s.c.) Injektion von Mikrofilarien von Litomosoides carinii in normale Baumwollratten (Sigmodon hispidus) läßt sich deren Reaktionslage so umstellen, daß die bei Eintritt der Patenz von den adulten Würmern freigesetzten Mikrofilarien nicht in nennenswerter Konzentration im zirkulierenden Blut erscheinen (WEGERHOF, 1977). Diese Tatsache wurde erstmals von WONG (1964) bei der Hundefilarie Dirofilaria immitis beschrieben und danach als WONG-Effekt bezeichnet.
In den Versuchen von FATKE-MÜLLER (1976) blieb dieser Effekt bei Mastomys natalensis als Versuchstier aus, wenn trächtige Tiere mit Injektionen von Mikrofilarien aus den Uteri adulter Würmer behandelt wurden. Statt dessen trat bei den später geborenen Jungen der behandelten Muttertiere nach neonataler Infektion trotzdem ein WONG-Effekt ein: Die Mikrofilarämie war auf 25 bis 30% der Kontrollen signifikant erniedrigt. Diese Befunde, welche an einem experimentellen Wirt gefunden worden waren, sollten auch am natürlichen Wirt von Litomosoides carinii, der Baumwollratte bestätigt werden.

Die nachstehenden Experimente wurden von Herrn Prof. Dr. P. Wenk angeregt und mit technischer Hilfe von Herrn Dr. P. H. Wegerhof, Frau Oleschkewitz und Frau Schwebbach durchgeführt. Allen danke ich für ihre Unterstützung ausdrücklich.

2. Material und Technik

2.1. Versuchstiere und deren Haltung

Für die folgenden Untersuchungen wurden ausschließlich Baumwollratten (BWR) aus eigener Zucht verwendet. Wenn nicht anders angegeben, wurden 6 Wochen alte, stets weibliche Tiere bzw. weibliche Tiere bevorzugt nach dem ersten Wurf bereitgestellt. Alter und Gewicht lagen im Bereich von 4 bis 16 Wochen bzw. 50 bis 200g, je nachdem wie es die Versuchsanordnung verlangte. Im übrigen wurde darauf geachtet, daß die Tiere einer bestimmten Versuchsgruppe und der entsprechenden Kontrollgruppe möglichst etwa gleich alt waren.
Die Tiere wurden in gut belüfteten Räumen bei einer Temperatur von 22 - 25°C, einer relativen Luftfeuchtigkeit von 55 - 65% und unabhängig von der Jahreszeit täglich 12 Stunden unter indirekter Beleuchtung gehalten. Je zwei Tiere bzw. ein Pärchen befanden sich in einem Käfig aus Makrolon^{R}, dessen Einstreu aus Sägemehl zweimal wöchentlich gewechselt wurde. Als Futter erhielten sie Altromin^{R}-Haltungsdiät 1320 der Firma ALTROGGE, Lage/Lippe und Wasser ad libitum.

Die Haltung des Parasitenzyklus wurde bereits mehrfach beschrieben (GIRSANG 1972, GOH 1972, SCHIEK 1972, NICKELS 1974, WEGERHOF 1977).

2.2. Narkose der Versuchstiere

Bei allen Behandlungen wurden die BWR in einem mit Äther-Luft-Gemisch durchströmten Gefäß betäubt. Die neonatalen Tiere brauchten naturgemäß nicht narkotisiert zu werden.

2.3. Durchführung der quantitativen Infektion

Die Injektion der metazyklischen Larven (mL) erfolgte in

jedem Experiment nach Möglichkeit alternierend bei Versuchs- und Kontrolltieren. Nach der von EISEMANN (1972) und GOH (1972) beschriebenen Technik wurden von Milben (Bdellonyssus bacoti) mL gewonnen und gezählt. Je 60 mL wurden den adulten BWR nach einer Äthernarkose bzw. den nicht narkotisierten neonatalen Tieren s.c. in die rechte vordere Extremität injiziert.
Die quantitative Infektion mit Larven aus der Pleurahöhle von kurz zuvor natürlich infizierten BWR bzw. Mastomys nach dem Verfahren von Mc CALL (1976) wurde nach einigen orientierenden Versuchen wieder verlassen, weil damit die Vergleichbarkeit unserer Resultate mit denen von FATKE-MÜLLER nicht sicher gewährleistet gewesen wäre. Die wenigen so infizierten Tiere und ferner alle BWR, bei denen die Infektion offensichtlich mißglückt war (keine Würmer in Abdomen oder Pleurahöhle, sowie keine Mikrofilarien trotz sorgfältiger Suche bei der Obduktion nachweisbar), sind bei der statistischen Wertung unberücksichtigt geblieben.

2.4. Isolierung von Blutmikrofilarien und Herstellung einer Suspension

Das Phytohämagglutinin-Verfahren, das ursprünglich YAEGER (1960) zur Isolierung von Trypanosomen beschrieb und später von WONG (1964), PACHECO (persönliche Mitteilung) und AUTENRIETH (1971) zur Konzentration von lebenden und frei beweglichen Blutmikrofilarien (BlMf) verändert wurde, hat sich in der von WEGERHOF (1975) angegebenen Modifikation als vorteilhaft für die Herstellung einer von Blutbestandteilen nahezu gereinigten Mikrofilarien-Suspension erwiesen. Im einzelnen wurde wie folgt vorgegangen:
Zwei Spenderratten mit einer Mikrofilarämie von mindestens

200 Mf/mm^3 wurde nach kurzer Äthernarkose aus dem periorbitalen Venenplexus mit einer Glaskapillare (Schmelzpunktbestimmungsröhrchen) ca 2 ml Blut entnommen. Als Ausgleich für den Blutverlust erhielten die Spender 2 ml Krebs- III-Lösung intraperitoneal injiziert. Das Blut wurde nach vorherigem Versetzen mit Heparin in Form von 0,1 ml Liquemin^R je ml in Zentrifugengläsern gesammelt. Dem Blut -Liquemin^R-Gemisch wurde 0,02 ml Phytohämagglutinin P pro ml zugesetzt, dieses dann in eine Petrischale überführt, die mit einem unterlegten Bleistift leicht schräg gestellt wurde. Anschließend wurde mit etwa 5 ml Krebs-III-Lösung überschichtet. Der sich bildende Überstand aus Blutserum und Krebs-III -Lösung mit Mikrofilarien wurde nach 60 min mit einer ausgezogenen Glaspipette abgezogen. Danach wurde ein zweites und drittes Mal überschichtet, wobei das Gemisch jeweils zuvor kurz geschüttelt und nach 60 min der Überstand abpipettiert wurde.

Zum Konzentrieren der Suspension wurden die gesammelten Überstände in Zentrifugengläsern mindestens 15 min bei 6^{o}C gekühlt, damit die Mikrofilarien schneller absanken. Danach wurden sie 15 min bei 1000 U/min zentrifugiert. Etwa zwei Drittel des Überstandes wurden verworfen. Das Sediment und der restliche Überstand wurden mittels Krebs-III-Lösung auf die gewünschte Konzentration eingestellt. In allen Versuchen wurden diese Mikrofilarien unmittelbar anschließend injiziert und zwar in jedem Experiment nach Möglichkeit alternierend bei Versuchs- und Kontrolltieren. Es sei jedoch erwähnt, daß die Mikrofilarien je nach Bedarf in Blut-Heparin oder in Krebs -III-Lösung bei 6^{o}C bis zu 24 Stunden ohne Verlust der Beweglichkeit (nach 15 min Erwärmen auf eine Zimmertemperatur von 20^{o}C) aufbewahrt werden können.

2.5. Intravenöse Injektion der Mikrofilarien-Suspension

Die intravenöse (i.v.) Injektion in die Schwanzvene ist bei der BWR wegen ihres pigmentierten Schwanzes nicht möglich. Darum wurde der peribulbäre Venenplexus blind vom medialen Augenwinkel her punktiert und die Suspension langsam injiziert. Während der Injektion war stets ein mäßiger Exophthalmus zu beobachten, der nach Beendigung der Injektion spontan verschwand. Die Injektion galt als geglückt, wenn weder eine Regurgitation von Suspension noch eine Blutung beobachtet wurde.

2.6. Mikrofilarientest

N a t i v v e r f a h r e n: Die Mikrofilarien-Konzentration einer Suspension, die für eine Injektion vorgesehen war, wurde in Zählkammern für Liquorzellen nach FUCHS-ROSENTHAL bestimmt (Kammertiefe 0,02 mm). In der zu testender., unverdünnten Flüssigkeit wurden die lebenden Mikrofilarien in einem Netz von 4 x 4 mm^2 ausgezählt. Das untersuchte Volumen betrug somit 0,32 mm^3.

V e r d ü n n u n g s v e r f a h r e n: Die Mikrofilarien-Konzentration im zirkulierenden Blut wurde unter Verwendung einer Zählkammer mit 0,2 mm Tiefe bestimmt (RAETHER und MEYERHÖFER 1967). Mit einer Glaskapillare entnahm man dem periorbitalen Venenplexus des kurz narkotisierten Versuchstieres Blut, zog 1 Teil in eine Mischpipette für Leukozyten auf und verdünnte mit 10 Teilen einer Lösung aus 3 Teilen Eisessig, 4 Teilen 1/10 alkoholisch gesättigter Fuchsinlösung und 93 Teilen Aqua dest.. Danach wurde die Pipette 2 bis 3 min auf einem Vibrator geschüttelt. Vor dem Beschicken der beiden Hälften der Kammer wurden die ersten Tropfen verworfen und dann 2 Netze von je 4 x 4 mm^2 ausgezählt. Fanden

sich mindestens 10 Mikrofilarien in einem Netz, so wurde die zweite Zählkammer nicht mehr ausgezählt. Waren in einem der beiden Netze weniger als 3 Mikrofilarien vorhanden, so wurden auf beiden Seiten sowohl das Netz als auch die Umgebung untersucht. Der Test galt erst dann als negativ, wenn in zwei Netzen und deren Umgebungen keine Mikrofilarien gefunden wurden. Wird die Umgebung mitberücksichtigt, so entspricht dies nach unserer Messung 1,16 mm^3 pro Netz mit Umgebung. Fand sich in zwei Netzen mit Umgebungen nur eine einzige Mikrofilarie, so entsprach dies einer Konzentration von 0,43 Mf/mm^3 Blut. Bei der Berechnung der Resultate wurden jedoch alle positiven Werte unter 1 auf 1 Mf/mm^3 aufgerundet.

2.7. Obduktion

16 Wochen nach der Infektion mit mL wurden die Tiere getötet und obduziert. Die Anzahl der lebenden und toten männlichen und weiblichen Adultwürmer (aW) in Thorax und Abdomen wurde festgestellt, ebenso die Anzahl der verkapselten Parasiten. Die Konzentration der Mikrofilarien in Pleuraflüssigkeit, Peritonealflüssigkeit, im Kapillarblut der Lunge und im Orbitalblut wurde nativ bestimmt. Makroskopisch wurden Leber, Milz, Peritoneum, Lunge, Pleura und Diaphragma beurteilt und die Ergebnisse im Protokoll vermerkt (vergleiche WEGERHOF, 1977).

2.8. Statistische Prüfung der Resultate

Nach Möglichkeit wurden für Versuch und Kontrolle stets gleich alte Tiere eingesetzt. Außerdem erfolgte die Injektion von Mikrofilarien-Suspensionen bzw. die Infektion mit mL immer in abwechselnder Reihenfolge bei Versuchs- und Kontrolltieren. Um trotz der erheblichen Streuung der Einzelwerte repräsentative Vergleichswerte zu erhalten, wurden verschiedene Mittelwerte berechnet.

Das arithmetische Mittel (aM) bezeichnet den durchschnittlichen Zahlenwert, der sich aus allen Werten einer Meßreihe einschließlich der Nullwerte ergibt. In den Abbildungen ist das aM aus den Mikrofilarientests aller Tiere einer Gruppe zu einem bestimmten Zeitpunkt wiedergegeben.

Die maximale individuelle Mikrofilarämie (mx i Mifie) ergibt sich aus der jeweils höchsten Mikrofilarien-Konzentration eines jeden Tieres während des fraglichen Beobachtungszeitraumes.
Wegen der starken Streuung einzelner Tiere nach oben werden die Mikrofilarien-Konzentrationen, die bei der Obduktion festgestellt wurden als geometrisches Mittel (gM) angegeben. Nullwerte bleiben dabei unberücksichtigt, jedoch wird die Zahl mikrofilarien-positiver zur Gesamtzahl der Versuchstiere angegeben (n^+/n).

Das harmonische Mittel (hM) wird bei Zeitangaben verwendet. Es gibt den mittleren Abstand zwischen Infektion bzw. Injektion und Wurf sowie zwischen Wurf und Infektion der Jungtiere an.

Außerdem wurde die Rückfindungsrate (Rfr) der adulten Würmer in Prozent der injizierten metazyklischen Larven bestimmt.

Zur statistischen Sicherung der Ergebnisse wurde der Rangtest nach WILCOXON verwandt, ein parameterfreies Verfahren, das mit unveränderten Einzelwerten durchgeführt wird. Die im Text angegebenen Werte für die Irrtumswahrscheinlichkeit 2α beziehen sich immer auf die Prüfung mit diesem Test.

Versuchsserien werden mit "Fi" (Filariose-Versuch) und einer folgenden Nummer z. B. "Fi 896" bezeichnet; die einzelnen Tiere erhalten die Buchstaben U, K, R, St, KR, RSt, KRSt, KSt, abgeleitet von den Markierungen unbezeichnet, Kopf, Rücken, Steiß und Kombinationen dieser Markierungen.

3. Versuche und Ergebnisse

3.1. Mikrofilarien-Injektion bei trächtigen Tieren

Versuchsanordnung

32 weibliche BWR, von denen 15 bereits trächtig waren, wurden mit je 60 mL s.c. infiziert. 8, 9, 10, 13 und 16 Wochen post infectionem (p. inf.) wurde ein Mikrofilarientest vorgenommen, danach die Tiere obduziert. Insgesamt teilte sich das Kollektiv in vier Gruppen auf.

Kontrollgruppe C_o: Normale BWR, infiziert.
10 weibliche BWR wurden lediglich quantitativ infiziert und der Verlauf der Patenz wie angegeben verfolgt (Fi 896 U, K, St, KR, RSt, KRSt, KSt; Fi 917 K, St, KR).

Kontrollgruppe C_m: Normale BWR, mit Mikrofilarien behandelt.
7 weibliche BWR erhielten zusätzlich zur quantitativen Infektion 4 bis 6 Tage p. inf. (ein Tier 29 Tage p. inf.) eine i.v. Injektion von durchschnittlich $5{,}97 \times 10^6$ Blutmikrofilarien pro kg Körpergewicht. Die Injektions-Mikrofilarämie wurde 1, 3, 7, 14, 21 und 28 Tage post injectionem (p. inj.) verfolgt, wobei die Blutentnahme jeweils aus dem zur Injektionsstelle diametral gelegenen Auge erfolgte (Fi 897 U, K, St, KR, RSt, KRSt; Fi 899 St).

Kontrollgruppe P_o: Trächtige BWR, infiziert.
7 trächtige Tiere wurden quantitativ infiziert. Die Würfe folgten bei allen Tieren 3 bis 8 Tage p. inf., wobei allerdings bei zwei Würfen nur tote Jungtiere geborgen werden kornten. Vier Tiere warfen 34 bis 52 Tage p. inf. ein zweites Mal, obwohl die Männchen jeweils kurz nach dem

ersten Wurf aus den Käfigen entfernt worden waren (Fi 898 U, K, R, St, KR, RSt, KSt).

Versuchsgruppe P_m: Trächtige BWR, infiziert und mit Mikrofilarien behandelt.

8 Tiere erhielten nach der quantitativen Infektion 1 bis 6 Tage p. inf. (ein Tier wie auch in Gruppe P_o zu einem späteren Zeitpunkt, 28 Tage p. inf.) eine intravenöse Injektion von durchschnittlich 5,61 x 10^6 Blutmikrofilarien pro kg Körpergewicht. Die Injektions-Mikrofilarämie wurde - wie bei Gruppe P_o angegeben - 28 Tage verfolgt. Bei diesen Tieren kamen fünf Würfe 2 bis 8 Tage p. inf. bzw. 1 bis 4 Tage p. inj., drei Würfe zwischen 35 und 41 Tage p. inf. bzw. 11 bis 37 Tage p. inj. zur Welt. Unter den letztgenannten Würfen befand sich einer mit nur toten Jungtieren. Zwei Tiere warfen 36 und 73 Tage p. inf. bzw. 32 und 55 Tage p. inj. ein zweites Mal (Fi 899, U, KR, RSt; Fi 903 U, K, R).

Ergebnisse

Bei den 8 trächtigen BWR, die sich in der Präpatenz befanden und mit Blutmikrofilarien i.v. behandelt worden waren (Gruppe P_m), fiel die I n j e k t i o n s-Mikrofilarämie von durchschnittlich 40 Mf/mm^3 einen Tag p. inj. innerhalb von 3 Wochen auf 5 Mf/mm^3 ab und war nach 4 Wochen ganz verschwunden.

Bei den 7 nicht trächtigen Kontrolltieren (C_m) beobachtete man einen entsprechenden, etwas niedrigeren Verlauf, der jedoch nicht signifikant verschieden ist (Abbildung 1a).

Bei Eintritt der Patenz stieg die I n f e k t i o n s-Mikrofilarämie der trächtigen, mit Mikrofilarien behandelten Tiere

(P_m) bis zum Obduktionstermin 16 Wochen p. inf. im Durchschnitt auf 28 Mf/mm^3 an.
Die nicht trächtigen, mit Mikrofilarien behandelten Kontrolltiere (C_m) blieben dagegen fast vollkommen Mf-negativ, d.h. nur bei insgesamt 3 Tieren konnten überhaupt Mikrofilarien im zirkulierenden Blut nachgewiesen werden mit Werten von 1 bis 8 Mf/mm^3. Der Unterschied ist statistisch jedoch nicht zu sichern (Abbildung 1b).

Bei den gleichzeitig infizierten, jedoch nicht mit Mikrofilarien behandelten 10 weiblichen (C_o) bzw. 7 trächtigen Versuchstieren (P_o) verlief die Infektionsmikrofilarämie wesentlich höher. Die normalen Tiere C_o erreichten etwa 48 Mf/mm^3, die trächtigen dagegen 137 Mf/mm^3 16 Wochen p. inf.. Der Unterschied ist jedoch statistisch ebenfalls nicht zu sichern (Abbildung 1b).

Die 7 normalen, mit Mikrofilarien behandelten Tiere C_m, die fast stets Mf-negativ geblieben waren, unterschieden sich signifikant von der normalen, unbehandelten Kontrollgruppe C_o sowohl beim Test 13 Wochen p. inf. ($2\alpha = 0.02$)und 16 Wochen p. inf. ($2\alpha = 0.01$), als auch hinsichtlich der maximalen individuellen Mikrofilarämie ($2\alpha = 0.01$).

Ebenfalls signifikant unterschieden sich die Tiere der Gruppe C_m von den trächtigen, unbehandelten Tieren der Gruppe P_o 13 Wochen p. inf. und 16 Wochen p. inf. und hinsichtlich der mx i Mifie ($2\alpha = 0.01$).

Die trächtigen und mit Mikrofilarien behandelten Tiere P_m lagen signifikant niedriger als die entsprechende Kontrollgruppe trächtiger Tiere P_o 13 Wochen p. inf. ($2\alpha = 0.1$), 16 Wochen p. inf. ($2\alpha = 0.01$) und mx i Mifie ($2\alpha = 0.05$).

Zwischen der Gruppe P_m und den Tieren der Gruppe C_o bestand 16 Wochen p. inf. kein signifikanter Unterschied.

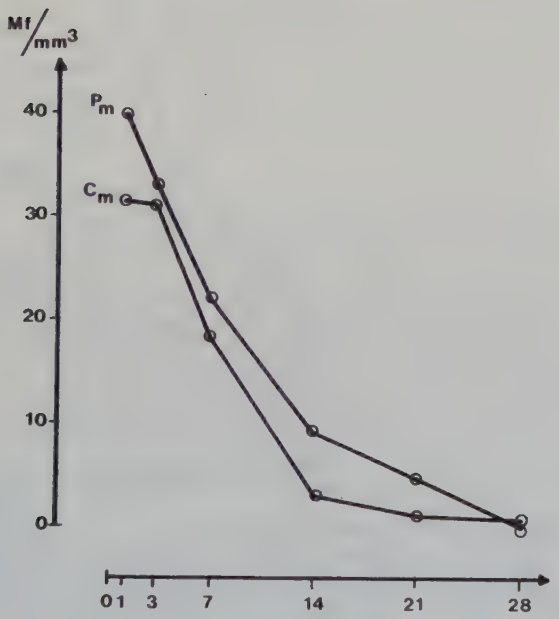
Bei der O b d u k t i o n der Versuchstiere fanden sich hinsichtlich der Mikrofilarien-Konzentration im Kapillarblut der Lunge ebenfalls signifikante Unterschiede. Bei den nicht mit Mikrofilarien behandelten Tieren (Gruppen C_o und P_o) war die Mikrofilarien-Konzentration im Kapillarblut der Lunge jeweils signifikant höher als bei den entsprechenden behandelten Tieren (Gruppen C_m und P_m) ($2\alpha = 0.01$ bzw. $2\alpha = 0.05$).

Bei der Analyse dieses Parameters ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden jeweils gleich behandelten Gruppen, die sich nur hinsichtlich der Trächtigkeit unterschieden, d.h. es bestand kein Unterschied zwischen C_m und P_m, sowie zwischen C_o und P_o.

Bezüglich der Rückfindungsrate an Adultwürmern und aller übrigen Obduktionsparameter fanden sich keine statistisch abzusichernden Unterschiede.

Abbildung 1a

Verlauf der durchschnittlichen Mikrofilarämie nach i.v.-Injektion von Blutmikrofilarien-Suspension mit einer mittleren Dosis von $5{,}8 \times 10^6$ Mf/kg Körpergewicht/Tier bei weiblichen (C_m) und trächtigen (P_m) Baumwollratten.



P_m	8/8	6/8	3/8	2/8	0/8	
C_m	7/7	5/7	3/7	2/7	1/7	n^+/n

Abbildung 1b

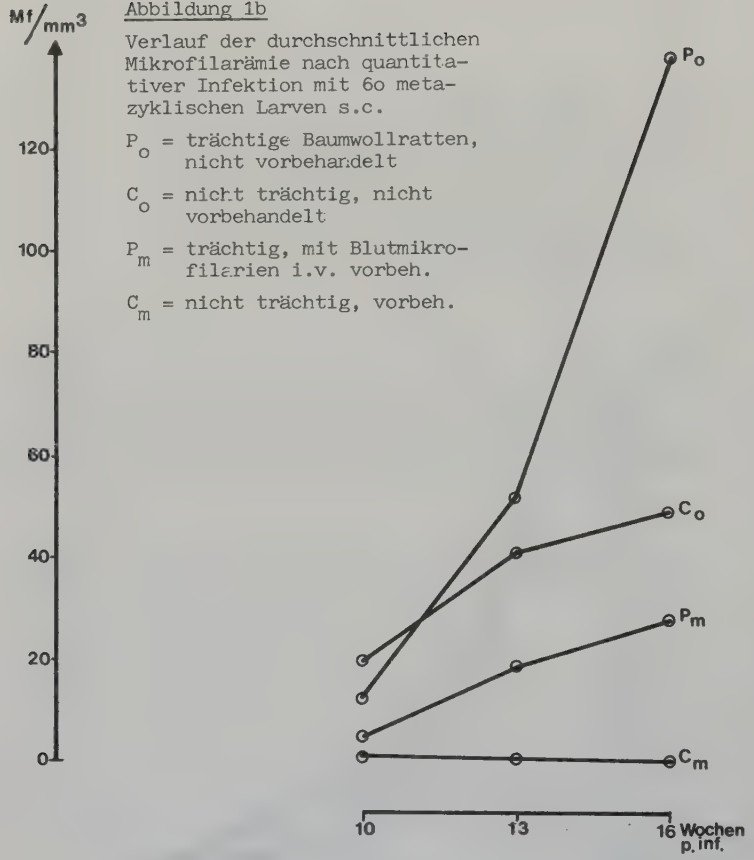
Verlauf der durchschnittlichen Mikrofilarämie nach quantitativer Infektion mit 6o metazyklischen Larven s.c.

P_o = trächtige Baumwollratten, nicht vorbehandelt

C_o = nicht trächtig, nicht vorbehandelt

P_m = trächtig, mit Blutmikrofilarien i.v. vorbeh.

C_m = nicht trächtig, vorbeh.



		10	13	16
n^+/n	P_o	7/7	7/7	7/7
	C_o	8/10	8/10	8/10
	P_m	7/8	5/8	3/8
	C_m	1/7	2/7	1/7

3.2. Versuche mit neonatalen Tieren von behandelten Muttertieren

Versuchsanordnung

Insgesamt 29 neonatale Tiere aus 11 Würfen wurden kurz nach der Geburt quantitativ mit 60 ml s.c. infiziert.

Gruppe N^-: Neonatale Tiere, Muttertiere (P_o) präpartal 60 mL s.c.

11 neonatale Tiere, die zwischen 2 und 9 Tage alt waren (hM = 4,7d) und aus den fünf verwertbaren Würfen der Gruppe P_o stammten (5 von 7 Würfen), wurden mit 60 mL s.c. infiziert. Die Jungtiere waren jeweils 3 bis 8 Tage p. inf. des Muttertieres geboren (hM = 4,3d) (Fi 900 U, K, R, KRSt, KSt; Fi 901 U, K, R, St; Fi 921 St, KR).

Gurppe N^+: Neonatale Tiere, Muttertiere (P_m) präpartal 60 mL s.c. und vorbehandelt mit 6 x 10^6 BlMf i.v.[1)]

Gleichfalls wurden 18 neonatale Tiere, die zwischen 1 und 12 Tage alt waren (hM = 2,5d) und aus den sechs verwertbaren Würfen der Gruppe P_m stammten (6 von 8 Würfen) mit 60 mL s.c. infiziert. Geboren wurden diese Jungtiere 2 bis 41 Tage p. inf. (hM = 9,9d) bzw. 1 bis 37 Tage p. inj. des Muttertieres (hM = 2,7d). Die Schwankungsbreite erklärt sich durch die Schwierigkeit in der Diagnostik der Frühträchtigkeit. Allerdings liegt der Geburtstermin nur bei 4 neonatalen Tieren länger als 4 Tage hinter dem Behandlungstermin des jeweiligen Muttertieres zurück (vergleiche Tabelle 10) (Fi 902 U, K, R, St, KR; Fi 919 R, St, KR, KRSt, KSt, RSt; Fi 922 U, R, St, RSt, KR, KRSt, KSt).

---

1) Diese Gruppe wurde bei der Auswertung aufgeteilt und die beiden Kollektive mit N^{++} (11 Tiere) bzw. rN^+ (7 Tiere) bezeichnet. s.u.

Ergebnisse

Bei Eintritt der Patenz stieg die Infektionsmikrofilarämie der neonatalen Tiere, deren Muttertiere präpartal nur 60 mL s.c. erhalten hatten (Gruppe N^-) bis zum Obduktionstermin 16 Wochen p. inf. auf durchschnittlich 77 Mf/mm^3 an. Der Verlauf dieser Infektionsmikrofilarämie unterscheidet sich nicht vom Verlauf der äquivalenten Belastungsinfektion bei normalen weiblichen Tieren (Gruppe C_o).

Bei den neonatalen Tieren, deren Muttertiere präpartal zusätzlich zur quantitativen Infektion auch 6 x 10^6 BlMf/kg Körpergewicht i.v. erhalten hatten (Gruppe N^+), verlief die Infektionsmikrofilarämie deutlich höher bis 120 Mf/mm^3 am Obduktionstermin und einem leichten Maximum 13 Wochen p. inf.. Dieser Unterschied ist statistisch jedoch nicht zu sichern.

In Tabelle 10 sind die obengenannten Jungtiere (Gruppe N^+) geordnet nach dem Abstand des Wurftermins zum Tag der i.v. -Injektion von Blutmikrofilarien in die Muttertiere. Für alle 14 neonatalen Tiere, die 1 bis 4 Tage nach der Injektion geboren waren, bestand eine sicher nachweisbare Injektionsmikrofilarämie des Muttertieres am Wurftermin. Bei 11 dieser Jungtiere war sogar eine Injektionsmikrofilarämie des Muttertieres am Wurftag von 12 bis 77 Mf/mm^3 nachweisbar. Wir bezeichnen sie deshalb als N^{++} (vergleiche Tabelle 10). Die Infektionsmikrofilarämie dieser 11 neonatalen Tiere, deren Muttertiere um den Wurftermin eine deutliche Injektionsmikrofilarämie von durchschnittlich 45 Mf/mm^3 aufwiesen, verläuft ungewöhnlich hoch. Sie erreicht 13 Wochen p. inf. einen Wert von 190 Mf/mm^3 und fällt zum Obuktionstermin 16 Wochen p. inf. auf 175 Mf/mm^3 ab (Abbildung 2a).

Diese Werte sind 13 Wochen p. inf. statistisch signifikant höher ($2\alpha = 0.01$) als die der 11 neonatalen Tiere der Gruppe N^- von Muttertieren ohne Injektionsmikrofilarämie. Die mx i Mifie beträgt bei den N^{++} Tieren 232 Mf/mm^3 und bei den N^- Tieren 94 Mf/mm^3 ($2\alpha = 0.05$). Außerdem übersteigt ihre Mikrofilarämie auch die der Gruppe C_o sowohl 13 Wochen p. inf., als auch hinsichtlich der mx i Mifie ($2\alpha = 0.05$).

Die obengenannten 11 Tiere der Gruppe N^{++} lassen sich den restlichen Tieren (rN^+) der Gruppe N^+ gegenüberstellen. Deren Muttertiere waren präpartal ebenfalls mit Blutmikrofilarien behandelt worden, ihre Injektionsmikrofilarämie jedoch bereits um den Wurftermin weitgehend verschwunden. Im zirkulierenden Blut waren keine oder zumindest nur noch wenige Mikrofilarien nachweisbar (aM = 1,3 Mf/mm^3).

Die Belastungsinfektion dieser 7 Jungtiere (rN^+) verläuft signifikant niedriger als die der 11 Tiere mit hoher mütterlicher Injektionsmikrofilarämie z. Z. des Wurfes (N^{++}) (16 Wochen p. inf. $2\alpha = 0.02$; 13 Wochen p. inf. und mx i. Mifie $2\alpha = 0.01$). Gegenüber den 11 Tieren unbehandelter Mütter (Gruppe N^-) besteht jedoch kein Unterschied.

O b d u k t i o n: Die Rückfindungsrate adulter Würmer war bei den 11 neonatalen Tieren der Gruppe N^{++} mit 34,8% signifikant höher gegenüber 16,2% der übrigen 7 Jungtieren derselben Gruppe (rN^+) von Muttertieren mit einer niedrigen Mikrofilarienkonzentration im Blut z.Z. des Wurfes ($2\alpha = 0.01$). Gegenüber der Rückfindungsrate von 18,2% bei den normalen weiblichen Tieren der Kontrollgruppe C_o war die Rückfindungsrate der N^{++} Tiere ebenfalls signifikant höher ($2\alpha = 0.01$).

Es besteht kein signifikanter Unterschied bezüglich der Rückfindung an adulten Würmern zwischen den obengenannten Tieren der ganzen Gruppe N^+ (27,6%) und den 11 Tieren der Gruppe N^- (27,7%), deren Mütter nicht mit Blutmikrofilarien i.v. behandelt worden waren.

Rechnet man entsprechend den obigen Befunden die 7 restlichen Tiere der Gruppe N^+ zur Gruppe N^-, so besteht zwischen der Gruppe N^{++} und dem Kollektiv aus rN^+ und N^- ein gesicherter Unterschied. Bei der Gruppe N^{++} beträgt die Rückfindungsrate 34,8%, bei dem Kollektiv rN^+ und N^- jedoch 23,2% ($2\alpha = 0.02$).

Übrigens verläuft im Kollektiv aus rN^+ und N^- auch die Infektionsmikrofilarämie signifikant niedriger als in der Gruppe N^{++} (16 Wochen p. inf. $2\alpha = 0.02$; 13 Wochen p. inf. und mx i Mifie $2\alpha = 0.01$) (Abbildung 2a). Dieses Kollektiv ist auch insofern berechtigt, als zwischen der Gruppe rN^+ und der Gruppe N^- hinsichtlich des Verlaufs der Infektionsmikrofilarämie (s.o.) als auch der Rückfindungsrate kein Unterschied besteht.

Für alle übrigen Obduktionsparameter ergaben sich keine statistisch zu sichernden Unterschiede.

Da in den Gruppen der neonatalen Tiere Gemischtgeschlechtlichkeit vorliegt (Verhältnis ca. 2/3 weibliche Tiere), wurden innerhalb der jeweiligen Gruppe die Geschlechter mit dem WILCOXON-Rangtest verglichen. Hierbei ergab sich für keinen Parameter ein signifikanter Unterschied.

7 neonatale Tiere aus 5 Würfen, bei denen die Muttertiere am Wurftermin eine hohe Parasitämie aufwiesen, wurden un-

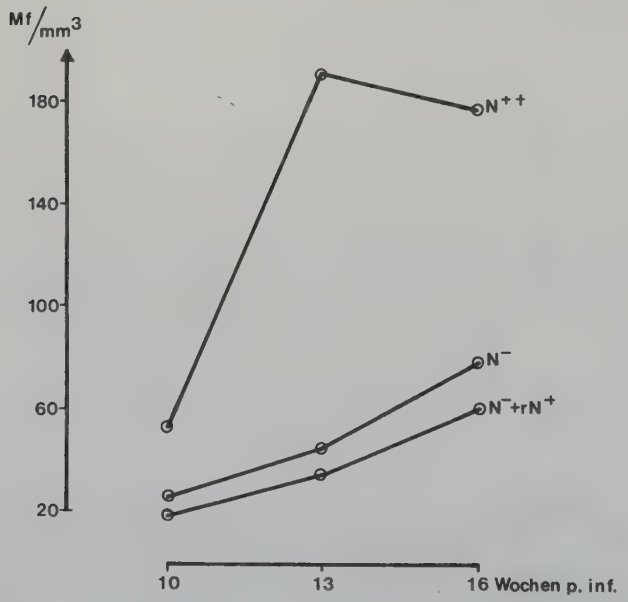
mittelbar postpartal obduziert. Sowohl im peripheren Blut, als auch im Blut von Herz, Lunge und Leber wurde mittels Verdünnungstest und nativ sorgfältig nach Mikrofilarien gesucht. Ausserdem wurde auch der Mikrofilarien-Nachweis nach Anreicherung mit der PHA-Methode an heparinisiertem Blut versucht. Alle diese Tests verliefen negativ.

Abbildung 2a
Verlauf der durchschnittlichen Mikrofilarämie bei neonatalen Tieren nach Infektion mit 60 metazyklischen Larven s.c.

N^- = unbehandelte Muttertiere

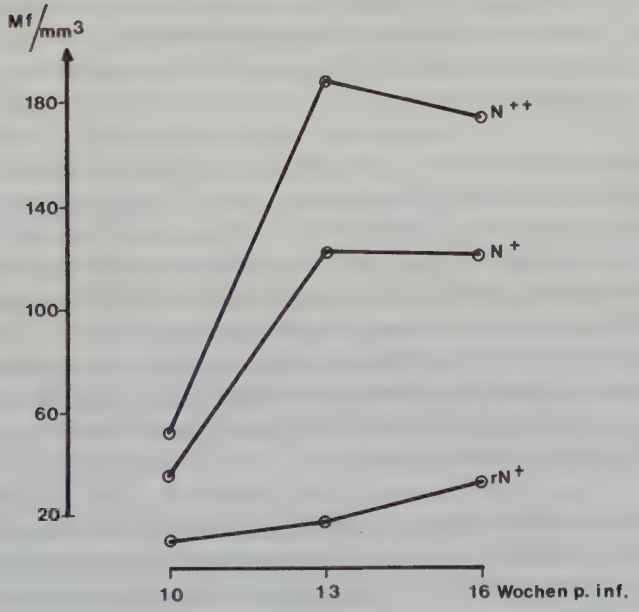
N^{++}= hohe Injektionsmikrofilarämie des Muttertieres z. Z. des Wurfes

rN^+= niedrige oder fehlende Injektionsmikrofilarämie des Muttertieres z. Z. des Wurfes



N^{++}	11/11	10/11	10/11	
N^-	10/10	9/11	8/11	n^+/n
N^-+rN^+	16/17	13/18	11/18	

Abbildung 2b
Verlauf der durchschnittlichen Infektions-mikrofilarämie bei neonatalen Baumwollratten, deren Muttertiere vor dem Wurf 6 x 10^6 Blut-mikrofilarien pro kg Körpergewicht erhalten hatten.
Die Gesamtgruppe N^+ ist aufgeteilt dargestellt.



N^{++}	11/11	10/11	10/11	
N^+	17/18	14/18	13/18	n^+/n
rN^+	6/7	6/7	4/7	

4. Besprechung der Ergebnisse

4.1. Mikrofilarien-Injektion bei trächtigen Tieren

Bei Versuchen mit Mastomys natalensis beobachtete FATKE-MÜLLER (1976), daß bei trächtigen Tieren nach i.v.-Injektion von Embryonensuspension in der folgenden Patenz keine Depression der Infektionsmikrofilarämie auftritt. Auch die Rückfindung an adulten Würmern und die Mikrofilarien-Konzentration im Kapillarblut der Lunge blieb im Gegensatz zu gleichbehandelten nicht trächtigen Tieren unbeeinflußt. Sie diskutierte daher einen durch Trächtigkeit und Werfen bedingten immunsuppressiven Einfluß, der auf einem vorübergehend erhöhten Corticosteroid -Spiegel beruhen könnte.

Unsere Versuche wurden an der Baumwollratte vorgenommen, dem natürlichen Wirt von Litomosoides carinii. Infiziert man trächtige und nicht trächtige Baumwollratten, so verläuft bei den anfänglich trächtigen Tieren die durchschnittliche Mikrofilarämie höher als bei den normalen Tieren. Der Unterschied ist jedoch statistisch nicht abzusichern. Auch hinsichtlich der Rückfindung an adulten Würmern und der Mikrofilarien -Konzentration im Kapillarblut der Lunge finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen trächtigen und nicht trächtigen Tieren.

Werden Blutmikrofilarien in trächtige und nicht trächtige Baumwollratten i.v. injiziert, so verläuft die unmittelbar anschließende Injektionsmikrofilarämie zwischen den beiden Tiergruppen gleich.
Diese Tiere sind zu Versuchsbeginn mit metazyklischen Larven infiziert worden. Nach Ablauf der Präpatenz findet sich zwischen den beiden Tiergruppen ebenfalls kein Unterschied in der Infektionsmikrofilarämie und der Wurmladung.

Hinsichtlich des Verlaufs der Infektionsmikrofilarämie und der Mikrofilarien-Konzentration im Kapillarblut der Lunge liegen jedoch die anfänglich trächtigen, mit Blutmikrofilarien behandelten Baumwollratten signifikant niedriger als die Kontrollgruppe gleichfalls trächtiger, jedoch nur infizierter Tiere.

Demnach reagieren trächtige Baumwollratten im Vergleich zu nicht trächtigen Tieren sowohl auf eine Infektion mit metazyklischen Larven, als auch auf eine einmalige i.v.-Injektion von Blutmikrofilarien nicht signifikant verschieden. Insbesondere zeigen beide Tiergruppen - trächtig und normal - nach Vorbehandlung mit Blutmikrofilarien in der Präpatenz eine signifikante Reduktion der Infektionsmikrofilarämie. Außerdem ist die Mikrofilarien-Konzentration im Kapillarblut der Lunge in beiden mit Mikrofilarien vorbehandelten Gruppen erniedrigt.

Somit ist bei der Baumwollratte im Gegensatz zu Mastomys auch während der Trächtigkeit ein WONG-Effekt auszulösen. Doch konnte er im Vergleich zu der nicht trächtigen Kontrolltier-Gruppe nur für die Mikrofilarien-Konzentration im Kapillarblut der Lunge nachgewiesen werden. In dieser Tiergruppe verläuft nämlich die Parasitämie im zirkulierenden Blut verhältnismäßig niedrig. Insgesamt wird durch dieses Ergebnis an der Baumwollratte die Vermutung einer Immunabwehrschwäche der Nager gegenüber ihren Filarien während der Trächtigkeit nicht gestützt.

Im Vergleich zur Versuchsanordnung von FATKE-MÜLLER bestehen allerdings zwei Unterschiede: In unseren Versuchen wurden die Mikrofilarien in der Präpatenz injiziert, statt wie bei FATKE-MÜLLER 5 Wochen vor der Infektion. Zweitens

verwendeten wir Blutmikrofilarien anstelle von Embryonensuspension.
WEGERHOF (1977) konnte in Versuchen an der Baumwollratte zeigen, daß auch bei Verlegung der Mikrofilarien-Injektion in die erste Hälfte der Präpatenz ein WONG-Effekt auslösbar ist. Dadurch läßt sich der zeitintensive Versuchsablauf erheblich abkürzen. Zum zweiten ist bei der Baumwollratte ein WONG-Effekt auch durch die Injektion von Blutmikrofilarien induzierbar (eigene Resultate, NICKELS, 1974; WEGERHOF, 1977).
Als Ursache der Resistenzentwicklung bei neonatalen Mastomys von mit Embryonensuspension präpartal vorbehandelten Muttertieren, diskutierte FATKE-MÜLLER eine aktive Immunisierung der Jungtiere, möglicherweise durch diaplazentaren Übergang von Mikrofilarien. Dafür kämen nur embryonale Mikrofilarien in Frage, die im zirkulierenden Blut erschienen waren, d. h. eigentlich Blutmikrofilarien waren. Um den vermuteten diaplazentaren Mikrofilarien-Transfer zu erleichtern und möglichst getreu, aber quantitativ, die Verhältnisse während einer Trächtigkeit in der Patenz zu simulieren, haben wir in unseren Versuchen Blutmikrofilarien i.v. injiziert.
Demnach kann nur unsere Wahl des natürlichen Wirtes von L. carinii begründen, warum unsere Ergebnisse abweichen von denen, die FATKE-MÜLLER berichtete.

Um weiterhin einen Einfluß der Trächtigkeit auf das Wirt-Parasit-Verhältnis bei der Baumwollratte und L. carinii auszuschließen oder nachzuweisen, erscheinen weitere Untersuchungen sinnvoll. Z. B. wäre bei einer engmaschigen Verlaufsbeobachtung der Infektionsmikrofilarämie bei Baumwollratten über mehrere Perioden der Trächtigkeit darauf zu achten, ob die Mikrofilarämie z. Z. der Trächtigkeit wiederholt stärker ansteigt als bei nicht trächtigen Tieren gleicher Patenzdauer oder ob die Parasitämie nach dem Werfen abfällt.

4.2. Versuche mit neonatalen Tieren von behandelten Muttertieren

In unseren Versuchen ergab sich kein signifikanter Unterschied bei der Infektion von adulten und neonatalen Tieren mit gleichen Dosen von metazyklischen Larven. Neonatale Baumwollratten unbehandelter und nicht patenter Muttertiere zeigen die gleiche Potenz zur immunologischen Beantwortung einer Filarieninfektion wie adulte Tiere. Untersuchungen an anderen Wirten sprechen ebenfalls für eine fortgeschrittene Ausreifung des Immunsystems bereits in der Neonatalperiode. So kann in neugeborenen Mastomys natalensis durch eine s.c. -Injektion von Mikrofilarien eine Resistenz erzeugt werden (v. KLEIST, 1978). Der Unterschied zu einer normal verlaufenden Injektionsmikrofilarämie läßt sich durch eine zweite Behandlung mit Mikrofilarien signifikant nachweisen. Hierbei zeigten die Tiere eine niedriger verlaufende Mikrofilarämie und bei 19 von 34 behandelten neonatalen Mastomys blieb sie sogar völlig aus.
Auch beim Menschen ist eine aktive Immunisierung bei Neugeborenen und in gleichem Maße sogar bei Frühgeborenen bis 1400g möglich (JOPPICH, 1975). Antikörper, z. B. gegen das H-Antigen bei Salmonella typhi können auch bei sehr kleinen Frühgeborenen - nur wenige Tage verzögert im Vergleich zu Erwachsenen - gebildet werden. Früh erfolgt auch die Bildung zellständiger Antikörper. Eine BCG-Impfung am Tage der Geburt führt manchmal schon nach 2 - 3 Wochen - also früher als bei Erwachsenen - zu einer positiven Tuberkulinreaktion.

Die Infektionsmikrofilarämie der neonatalen Baumwollratten von mit Blutmikrofilarien vorbehandelten Muttertieren verlief dagegen in unseren Versuchen höher als die Infektionsmikro-

filarämie der neonatalen Kontrolltier-Gruppe von unbehandelten Muttertieren (N^-) und auch der adulten Kontrolltiere (C_o). Es fand sich bei der Baumwollratte somit kein Hinweis auf den Übergang einer Resistenz vom Muttertier auf die Jungen.

Eine derartige transgredierende Resistenz konnte FATKE-MÜLLER (1976) in Versuchen mit Mastomys einwandfrei beobachten: Werden neugeborene Mastomys, deren Mütter 3 bis 14 Tage vor dem Werfen mit Embryonensuspension i.v. behandelt wurden, kurz nach der Geburt mit metazyklischen Larven infiziert, so verläuft die spätere Mikrofilarämie signifikant niedriger im Vergleich zu infizierten Jungen von unbehandelten Muttertieren. Als Ursache für diese Beeinflussung der Immunlage der neonatalen Tiere käme sowohl eine passive als auch eine aktive Immunisierung in Betracht.
Passiv immunisierend könnten Antikörper der Mutter wirken, die diaplazentar oder laktogen übermittelt werden. Eine passive diaplazentare Übertragung von Antikörpern wiesen DUTTA et al. (1976) für Wuchereria bancrofti nach. Sie untersuchten das Nabelschnurblut der Kinder von infizierten Müttern mit einem indirekten Immunfluoreszenztest. Dabei stellten sie eine Korrelation zwischen der Höhe des Antikörpertiters des kindlichen und des mütterlichen Blutes fest. Für die passive Übertragung dieser so nachgewiesenen Antikörper spricht die Tatsache, daß die Säuglinge nach 6 Monaten in allen Fällen nur noch einen Titer unterhalb des Grenzwertes aufwiesen. Eine passive laktogene Übertragung von schützenden Antikörpern wiesen CHAICUMPA et al. (1976) an der Maus für Nematospiroides dubius nach und PALMER (1978) an der Ratte für Plasmodium berghei-Infektionen. Bei der Ratte erfolgt die Übertragung mütterlicher Antikörper überwiegend postnatal während der Laktation (BRAMBELL, 1958).

In den Versuchen von FATKE-MÜLLER entwickelten die Muttertiere jedoch keine Immunität. Sie zeigten im Gegensatz zu nicht trächtigen, gleichbehandelten weiblichen Mastomys einen normalen Verlauf der Belastungsinfektion. Eine passive Immunisierung kann daher die Resistenz der Jungtiere nicht erklären.
Als Ursache für die Resistenzentwicklung bei den Jungtieren nahm FATKE-MÜLLER daher eine aktive Immunisierung an und vermutete eine diaplazentare oder laktogene Transmission von Antigen von der Mutter auf den Feten bzw. das Jungtier. CRAMER et al. (1974) schließen sowohl aus klinischen als auch experimentellen Daten der Literatur, daß die pränatale Sensibilisierung des Feten durch spezifische Antigene ein weitverbreitetes Phänomen ist und auch bei der offensichtlich normal verlaufenden Schwangerschaft vorkommt. In eigenen Versuchen injizierten sie als Antigen synthetische Polypeptide in trächtige Ratten und konnten die radioaktiv markierten Antigene in der fetalen Leber und dem neonatalen Knochenmark wiederfinden. Auch PALMER (1978) nahm für die Plasmodium berghei-Infektion von Ratten an, daß lösliches, maternes Malaria-Antigen das Immunsystem der Feten zu stimulieren vermag. Bei einer Filarieninfektion könnten diaplazentar übertragene Mikrofilarien selbst aktiv immunisierend wirken. Ein solcher Übergang von Mikrofilarien wurde schon mehrfach beschrieben (MANTOVANI and JACKSON, 1966; GEIGY et al., 1967; CHAMSA und WEISS, 1969; WEISS, 1970; BRINKMANN et al., 1976). Eingehende Versuche zu dieser Frage (v. KLEIST, 1978) zeigten dagegen, daß der diaplazentare Übergang von Mikrofilarien bei Mastomys ausgesprochen selten vorkommt: Von 50 Neugeborenen aus 7 Würfen, deren Muttertiere 1 - 5 Tage vor dem Wurftermin mit Blutmikrofilarien-Injektionen behandelt worden waren, fanden sich nur in 2 Jungtieren eines Wurfes insgesamt 2 bzw. 30 Mikrofilarien in den untersuchten Lungenproben. Bei natür-

lich infizierten, patenten Mastomys und Baumwollratten verlief die Untersuchung der 26 bzw. 13 Jungtiere auf Mikrofilarien im Kapillarblut der Lunge völlig negativ.
Die von FATKE-MÜLLER berichtete, regelmäßig aufgetretene Resistenz der neonatalen Mastomys von mit Embryonensuspension vorbehandelten Muttertieren kann demnach nicht auf dem diaplazentaren Übergang von Mikrofilarien selbst beruhen, da dieser praktisch nicht vorkommt.
Schließlich kämen auch Stoffwechselprodukte oder Fragmente von Mikrofilarien als Antigen in Frage.
In unseren Versuchen an der Baumwollratte verlief die Infektionsmikrofilarämie der Jungen von Muttertieren, die zur Zeit des Wurfes eine Injektionsmikrofilarämie von durchschnittlich 45 Mf/mm^3 aufgewiesen hatten (N^{++}), signifikant höher als die Parasitämie von Jungtieren unbehandelter Mütter und von Jungtieren behandelter Mütter mit niedriger oder fehlender Mikrofilarämie z. Z. des Wurfes (N^-, rN^+). Auch die Rückfindung an adulten Würmern war bei den erstgenannten Jungtieren höher. Die präpartale i.v.-Injektion von Blutmikrofilarien in die Muttertiere erzeugte somit nicht die erwartete Resistenz, sondern beeinflußte im Gegenteil die Immunlage in Richtung einer Toleranz.
Eine passive Immunisierung, d. h. Depression der Mikrofilarämie kommt bei den neonatalen Tieren nicht zur Beobachtung, weil möglicherweise keine Antikörper übergehen. Ein diaplazentarer oder laktogener Übergang von Antikörpern müßte jedoch bei unseren Versuchen in jedem Fall diskutiert werden, da bei trächtigen Baumwollratten im Gegensatz zu trächtigen Mastomys ein WONG-Effekt induzierbar war. So übertragene Antikörper könnten in Abhängigkeit von ihrer Konzentration im Plasma der Jungtiere deren aktive Antikörper-Bildung unterdrücken (CRAMER et al., 1974; JOPPICH, 1975).

Dieses als "enhancement" bezeichnete Phänomen wurde von KALISS (1958) beschrieben: Transplantierte Mäusetumoren wuchsen besser - enhanced - und wurden weniger oft abgestoßen, wenn gleichzeitig Antikörper, die gegen diese Tumoren gerichtet waren, verabreicht wurden.
Auch in vitro läßt sich ein entsprechender "Blocking -Effekt" nachweisen: Lymphozyten von Tumorträgern oder immunisierten Tieren können in vitro Tumorzellen zerstören oder in ihrem Wachstum hemmen. Dieser zytotoxische oder Hemmeffekt kann durch Zugabe von Serum der Tumorträger wiederaufgehoben werden (BUNDSCHUH, 1976). Blockierende Faktoren, die die zytotoxische Aktivität von Lymphozyten gegenüber den entsprechenden Zielzellen aufheben, wurden in einigen Fällen auch in trächtigen Mäusen gefunden (BUNDSCHUH, 1976).
Analog könnten im vorliegenden Versuch mütterliche Antikörper die Antikörper-Bildung des Neugeborenen gehemmt haben.
Allerdings wird ein enhancement unwahrscheinlich, wenn man sich vergegenwärtigt, daß nach dem Übergang von Antikörpern in den ersten allenfalls zwei bis drei Lebenswochen weitere sechs Wochen Präpatenz und nochmals acht Wochen Patenz abgelaufen sind, bis die beobachtete Mikrofilarämie-Steigerung eintrat.

Auch eine aktive Immunisierung, wie sie nach den Versuchen an Mastomys als Ursache für die Resistenzentwicklung bei den Jungtieren als wahrscheinlich allein übrig blieb, trat in unseren Versuchen an der Baumwollratte nicht auf. Theoretisch denkbar ist, daß kein materno-fetaler bzw. materno-neonataler Antigen-Übergang stattfand. Wahrscheinlicher ist die Annahme, daß übertragenes Antigen eine partielle immunologische Toleranz induziert hat.
Die Unfähigkeit gegen ein spezifisches Antigen zu reagieren,

kann erworben werden durch Kontakt mit großen Antigen-Dosen, auch nachdem Immunzellen bereits Antikörper zu produzieren begannen, "high zone tolerance" oder durch geringste, über lange Zeit einwirkende Antigen-Dosen, "low zone tolerance", besonders in der embryonalen, fetalen oder perinatalen Periode.
Erhalten fünf Wochen alte Mäuse eine i.v.-Injektion von Schistosoma mansoni-Eiern, so entwickeln sich bei den Jungtieren von infizierten Müttern signifikant kleinere Granulome in der Lunge als bei Jungtieren von nicht infizierten Muttertieren (LEWERT and MANDLOWITZ, 1969). Da passiv vom Muttertier übertragene Antikörper 5 Wochen nach der Geburt bei der Maus bereits bis auf Spuren abgebaut sind, postulieren die Autoren die pränatale Induktion einer Toleranz durch Kontakt mit zirkulierenden Parasiten-Antigenen der Mutter. TACHON und BOROJEVIC (1978) postulieren ebenfalls einen pränatalen Antigen-Kontakt für Infektionen mit S. mansoni. 40% der untersuchten Kinder von infizierten Müttern waren im Antigen -Test für Schistosoma positiv. Der Test verlief bei allen Neugeborenen von nicht infizierten Müttern negativ. SANTORO et al. (1977) konnten zwei für S. mansoni spezifische Antigene in der Milch infizierter Mütter nachweisen.
In unseren Versuchen kommen als potentielle Antigene zunächst alle Stadien des Parasiten, von den metazyklischen Larven bis zu den adulten Würmern, in Frage. Vor allem müssen jedoch die injizierten Blutmikrofilarien, sowie deren Stoffwechsel- bzw. Abbauprodukte in Betracht gezogen werden. Die Kontakte zu den Wurmstadien waren bei beiden Gruppen neonataler Tiere gleich. Sie unterscheiden sich nur hinsichtlich der Behandlung ihrer Muttertiere. Darum kommt den Abbauprodukten der injizierten Blutmikrofilarien die ausschlaggebende Bedeutung als tolerogen wirkendes Antigen zu, da der Übergang von Blutmikrofilarien

selbst praktisch vernachlässigt werden kann. Bei neonatalen Ratten kann während einer ausgedehnten Zeitspanne nach der Geburt Toleranz induziert werden, z. B. gegenüber allogenen Hauttransplantaten durch Injektion von Milzzellen des adulten Spenders (SOLOMON, 1971).

Die Möglichkeit der Induktion einer Immuntoleranz, die auch von epidemiologischem Interesse wäre, sollte in weiteren Versuchen geprüft werden. Dabei könnten neonatale Tiere von natürlich infizierten Baumwollratten mit hoher Wurmladung kurz nach der Geburt quantitativ infiziert werden. Als Kontrolle müßten Jungtiere von nicht infizierten Muttertieren dienen. Eine höhere Parasitämie am Wurftermin und auch während des Verlaufs der Trächtigkeit wären besondere Vorteile der Versuchsanordnung. Zugleich bestände die Möglichkeit der Beobachtung des Verlaufes der mütterlichen Parasitämie unter dem Einfluß der Trächtigkeit. Ebenfalls könnte die laktogene Übertragung von Antigen wahrscheinlich gemacht werden, indem Jungtiere von patenten und nicht patenten Muttertieren unmittelbar postpartal ausgetauscht würden, wie es schon v. KLEIST (1978) vorschlug. Allerdings könnte bei infizierten Muttertieren durch die postulierte Immunneutralisation (WENK et al., 1978) in den Kapillaren der Lunge alles zirkulierende Antigen abgefangen werden. In diesem Falle würden keine Antigene auf die Feten oder die Jungtiere übergehen oder zumindest weniger als bei den vorliegenden Injektionsversuchen.

5. Zusammenfassung

(1) Werden normale weibliche und trächtige Baumwollratten mit 60 metazyklischen Larven s.c. infiziert, so findet sich kein signifikanter Unterschied im Verlauf der Infektionsmikrofilarämie, hinsichtlich der Wurmladung und weiterer Obduktionsergebnisse.
Wird jeweils ein Teil der Tiere zusätzlich mit 6×10^6 Blutmikrofilarien/kg Körpergewicht i.v. vorbehandelt, so unterscheiden sich die Parasitämie nach der Injektion, als auch während der Patenz zwischen diesen Tiergruppen ebenfalls nicht signifikant voneinander.

(2) Durch i.v.-Injektion von Blutmikrofilarien während der Präpatenz läßt sich sowohl bei normalen weiblichen Baumwollratten als auch bei trächtigen Tieren eine erworbene Resistenz (WONG-Effekt) erzeugen. Die durchschnittliche Infektionsmikrofilarämie und die Mikrofilarien-Konzentration im Kapillarblut der Lunge ist im Vergleich zu nur quantitativ infizierten Tieren signifikant reduziert.

(3) Infiziert man neonatale Baumwollratten quantitativ mit metazyklischen Larven, so ergibt sich im Vergleich zu adulten Tieren kein signifikanter Unterschied hinsichtlich des Verlaufs der Mikrofilarämie, der Rückfindung an adulten Würmern und der Mikrofilarien-Konzentration im Kapillarblut der Lunge.

(4) Werden Muttertiere mit einer i.v.-Injektion von Mikrofilarien behandelt, so zeigen Jungtiere, die z. Z. einer hohen Injektionsmikrofilarämie der Mutter geboren wurden, offenbar eine diaplazentar oder laktogen erworbene partielle Toleranz. Bei neonataler Infektion beobachtet man nach Eintritt der Patenz 13 und 16 Wochen p. inf. eine erhöhte Parasitämie.

Außerdem findet sich eine größere Wurmladung und die Mikrofilarien-Konzentration im Kapillarblut der Lunge ist deutlich erhöht. Gegenüber Jungtieren von Müttern mit niedriger oder gänzlich fehlender Mikrofilarämie am Wurftermin läßt sich dieses Ergebnis statistisch sichern.

(5) Ein diaplazentarer Transfer von Mikrofilarien auf neugeborene Baumwollratten konnte weder bei patenten noch bei mit Mikrofilarien-Injektion behandelten Muttertieren nachgewiesen werden.

6. Literaturverzeichnis

AUTENRIETH, C.: Beeinflussung der Mikrofilarämie durch vorangehende Injektion von Embryonensuspensionen (Litomosoides carinii) (Filariidae). Diss Tübingen (1971)

BRAMBELL, F. W. R.: The passive Immunity of the young Mammal. Biol. Rev. 33, 488 - 531 (1958)

BRINKMANN, U. K., KRÄMER, P., PRESTHUS, G. T. and SAWADOGO, B.: Transmission in utero microfilariae of Onchocerca volvolus. Bull. World Health Org. 54, 708 - 709 (1976)

BUNDSCHUH, G. und SCHNEEWEISS, B. (Hrsg.): Immunologie: e. Nachschlagewerk 1. Aufl. Stuttgart: Fischer (1976)

CHAICUMPA, V., JENKIN, C. R., ROWLEY, D.: Passive Transfer of Immunity to Infection with Nematospiroides dubius from immunised Mice to their Offspring. Austr. J. Exp. Biol. Med. Sci. 54, 245 - 252 (1976)

CHAMSA, M. und WEISS, N.: Epidemiologische Untersuchungen an einer Nagetierfilariose (Dipetalonema viteae, Krepkogorkaja (1933) im Iran. Acta Trop. 26,4, 370 - 375 (1969)

CRAMER, D. V., KUNZ, H.W. and GILL III, T. J.: Immunologic sensitization prior to birth. Amer. j. Obst. Gyn. 120, 431 - 439 (1974)

DUTTA, S. N., DIESFELD, H. J. und KIRSTEN, C.: Der immunfluoreszenz-serologische Nachweis diaplazentar von Mutter auf Kind übertragener Serum-Antikörper gegen D. viteae als Antigen in einem Wuchereria bancrofti -Endemiegebiet in Indien. Tropenmed. Parasit. 27, 479 - 482 (1976)

EISEMANN, W.: Intravenöse Injektion von Embryonen-Suspension und Verlauf der Mikrofilarämie nach quantitativ durchgeführter Belastungsinfektion bei Litomosoides carinii (Filariidae, Nematoda). Diss.Tübingen (1972)

FATKE-MÜLLER, M.: Untersuchungen über die Latenz und die diaplazentare Übertragung einer Resistenz gegen Mikrofilarien durch Vorbehandlung mit Embryonensuspensionen (Litomosoides carinii, Nematoda: Filariidae). Diss. Tübingen (1976)

GEIGY, R., AESCHLIMANN, A. und WEISS, N.: Transplacentäre Übertragung von Mikrofilarien der Art Dipetalonema witeae (Chabaud, 1952) bei Meriones libycus (Lichtenstein, 1823). Acta Trop. 24,3, 266 - 267 (1967)

GIRSANG, P.: Populationsdynamische Untersuchungen an Litomosoides carinii (Nematoda, Filariidae). Diss. Tübingen (1972)

GOH, C. H.: Verlauf der Nagetier-Filariose (Litomosoides carinii; Nematoda, Filariidae) bei gleichzeitiger intrapleuraler und intraperitonealer Infektion mit metazyklischen Larven. Diss. Tübingen (1972)

JOPPICH, G. (Hrsg.): Lehrbuch der Kinderheilkunde 23. Aufl. Stuttgart: Fischer (1975)

KALISS, N.: Immunological Enhancement of Tumor Homografts in Mice. A Review Cancer Research 18.2, 992 - 1003 (1958)

KLEIST, R. v.: Induktion einer Resistenz gegen injizierte Mikrofilarien der Nagetierfilarie Litomosoides carinii CHANDLER 1931 (Filarioidea: Nematoda) in neugeborenen Mastomys natalensis. Diplomarbeit Tübingen (1978)

LEWERT, R. M. and MANDLOWITZ, S.: Schistosomiasis: Prenatal Induction of Tolerance to Antigens. Nature 224, 1029 - 1030 (1969)

MANTOVANI, A. and JACKSON, R. F.: Transplacental Transmission of Microfilariae of Dirofilaria immitis in the Dog. J. Parasit. 52, 116 (1966)

McCALL, J. W.: A simple method for collecting larvae of Litomosoides carinii. J. Parasit 62, 585 - 588 (1976)

NICKELS, B.: Beeinflussung einer intravenösen Mikrofilarien--Injektion und einer nachfolgenden Belastungsinfektion durch vorangehende Splenektomie der Nagetierfilariose (Litomosoides carinii) (Nematoda: Filarioidea). Diplomarbeit Tübingen (1974)

PALMER, T. T.: Plasmodium berghei Infection in pregnant Rats: Effects on Antibody Response and Course of Infection in Offspring. J. Parasit. 64 (3), 493 - 496 (1978)

SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden 3. Aufl. Berlin: Springer (1971)

SANTORO, F., BOROJEVIC, R., BOUT, D., TACHON, P., BINA, J.C. and CAPRON, A.: Mother-child Relationship in human Schistosomiasis mansoni I. Parasitic Antigens and Antibodies in Milk. Am. J. Trop. Med. Hyg. 26,6, 1164 - 1168 (1977)

SCHIEK, E.: Pathologische Veränderungen an der Pleura nach Infektion mit Litomosoides carinii (Nematoda: Filariidae). Diss. Tübingen (1972)

SOLOMON, J. B.: Foetal and neonatal Immunology Amsterdam, London: North-Holland (1971) (North-Holland research monographs. Frontiers of biology Vol. 20)

TACHON, P. and BOROJEVIC, R.: Mother-Child Relation in human S. mansoni Schistosomiasis II. Skin test and cord blood reactivity to parasitic antigens.
Amer. J. Trop. Med. Hyg. (1978) in press

WEGERHOF, P. H.: Verlauf der Mikrofilarämie nach Injektion von Mikrofilarien der Nagetierfilariose Litomosoides carinii CHANDLER 1931 (Filariidae: Nematoda) in Baumwollratten. Diplomarbeit Tübingen (1975)

WEGERHOF, P. H.: Die Beeinflussung des Parasit-Wirt-Verhältnisses zwischen der Nagetierfilarie Litomosoides carinii (Nematoda: Filarioidea) und der Baumwollratte Sigmodon hispidus durch Injektion von Mikrofilarien. Diss. Tübingen (1977)

WEISS, N.: Parasitologische und immunbiologische Untersuchungen über die durch Dipetalonema viteae erzeugte Nagetierfilariose. Acta Trop. 27,3, 220 - 259 (1970)

WENK, P., WEGERHOF, P. and SCHULTEBRAUCKS, R.: Constitution of Patency in Rodent Filariasis (Litomosoides carinii) and its Relation to Onchocerciasis.
Parasitology 77, XXXIII (1978)
Proc. Brit. Soc. Parasitol., Canterbury

WONG, M. M.: Studies on microfilaremia in dogs. II. Levels of microfilaremia in relation to immunologic responses of the host.
Amer. J. Trop. Med. Hyg. 13, 66 - 77 (1964)

YAEGER, R. G.: A method of isolating trypanosomes from blood.
J. Parasit. 46, 288 (1960)

7. Anhang

7.1. Tabellen

Versuchsgruppe	Rfr %	♀aW aM (n)		Mf/mm³ in Pleura	Perit.	Lunge	Orb.	mx i Mifie	Wo. p. inf.
		6,2	gM	2728	1	1521	26,9	31,5	12,9
C_o	18,2	(10)	n^+/n	10/10	1/10	10/10	8/10	10/10	
		7,4	gM	3052	0	196	3	2,9	9,3
C_m	22,4	(7)	n^+/n	7/7	0/7	7/7	1/7	3/7	
		8,6	gM	3958	33	1823	51,2	86,7	15
P_o	26,7	(7)	n^+/n	7/7	3/7	7/7	7/7	7/7	
		7,6	gM	1731	2	182	6	27,6	10,6
P_m	23,5	(8)	n^+/n	8/8	1/8	7/8	3/8	5/8	

Tabelle 1

Obduktionsergebnisse bei den vier Versuchsgruppen normaler (C) bzw. trächtiger (P) Baumwollratten, sämtlich mit 60 metazyklischen Larven infiziert.
Je eine Gruppe der normalen und der trächtigen Tiere (C_m und P_m) wurden zusätzlich mit 6 x 10^6 Blutmikrofilarien pro kg Körpergewicht in der Präpatenz behandelt.

mx i Mifie = maximale individuelleMikrofilarämie
Wo. p. inf. = Wochen post infectionem
Rfr = Rückfindungsrate
aW = adulte Würmer
aM = arithmetisches Mittel
gM = geometrisches Mittel
n^+/n = Anzahl mikrofilarien-positiver Tiere zur Gesamtzahl der Versuchstiere
Orb. = Orbitalblut
Perit. = Peritoneum

	Rfr	Pleura	Lunge	13 Wo	16 Wo	mx i Mifie
$C_o - C_m$	n.s.	n.s.	0.01	0.02	0.01	0.01
$C_o - P_o$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
$C_o - P_m$	n.s.	n.s.	0.01	n.s.	0.1	n.s.
$C_m - P_o$	n.s.	n.s.	0.02	0.01	0.01	0.01
$C_m - P_m$	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
$P_o - P_m$	n.s.	n.s.	0.05	0.1	0.01	0.05

Tabelle 2

Zusammenstellung der Signifikanzen zwischen allen Versuchsgruppen und Parametern im zweiseitigen Rangtest für Versuch 3.1.: Mikrofilarien-Injektion bei trächtigen Tieren

13 Wo = 13 Wochen post infectionem
n.s. = nicht signifikant
Die Zahlenangaben beziehen sich auf die Irrtumswahrscheinlichkeit 2α.

weitere Abkürzungen siehe Tabelle 1

	Infektionsmikrofilarämie Wochen p. inf. ; Mf/mm^3					Obduktion aW			
Tier	8	9	10	13	16	♂♀	♀	Lunge	Pleura
896 U	0	3	12	3	9	10	8	2150	4200
K	1	20	50	122	178	20	11	4000	3150
St	0	2	0	0	0	15	7	400	4200
KR	0	0	3	33	28	2	1	1900	750
RSt	0	10	67	72	106	15	9	1750	4150
KRSt	0	0	0	0	0	11	7	900	2400
KSt	0	4	16	94	109	10	6	5600	2450
917 K	0	0	1	8	1	11	4	250	3300
St	0	1	44	25	13	5	3	1500	2000
KR	0	1	11	53	41	10	6	3070	3400
$\bar{x}$	0,1	4,1	20,4	41	48,5	10,9	6,2	2152	3000
n^+/n	1/10	7/10	8/10	8/10	8/10	10/10	10/10	10/10	10/10

mx i Mifie = 54,5 Mf/mm^3; Rfr = 18,2 ± 8,5%, ♀aW = 20,7 ± 9,8%

Tabelle 3: Gruppe C_o

Verlauf der Mikrofilarämie während der Patenz und Obduktionsergebnisse bei normalen weiblichen Baumwollratten, die mit 60 metazyklischen Larven s.c. infiziert worden waren.

aW = adulte Würmer
Rfr = Rückfindungsrate
mx i Mifie = maximale individuelle Mikrofilarämie
Pleura = Mikrofilarien-Konzentration in der Pleuraflüssikeit
Lunge = Mikrofilarien-Konzentration im Kapillarblut der Lunge

Tier	Tag p. inf.	BlMf/kg x 10^6	Tage p. inj.; Mf/mm^3 1	3	7	14	21	28
897 U	4	6,2	2	4	0	0	0	0
K	4	6,2	2	1	3	1	0	0
St	6	6,2	30	48	17	0	0	0
KR	5	6,1	65	56	70	14	3	0
RSt	5	6,2	47	81	30	0	0	0
KRSt	29	4,9	22	27	9	4	5	2
899 St	6	6,0	51	1	0	0	0	0
$\bar{x}$		6,0	31,3	31,1	18,4	2,7	1,1	0,5
n^+/n			7/7	7/7	5/7	3/7	2/7	1/7

mx i Mifie = 40,5 Mf/mm^3

Tabelle 4a: Gruppe C_m

Verlauf der Mikrofilarämie nach Injektion von Blutmikrofilarien in weibliche Baumwollratten während der Präpatenz.
Infektionsdosis: 60 metazyklische Larven s.c.

Abkürzungen siehe Tabelle 3

Tier	Infektionsmikrofilarämie Wochen p. inf.; Mf/mm³ 8	9	10	13	16	Obduktion aW ♂♀	♀	Lunge	Pleura
897 U	0	0	0	0	0	12	7	400	4300
K	1	0	0	0	0	10	4	100	3950
St	0	0	0	0	0	18	8	450	2750
KR	0	0	0	0	0	20	13	6	2200
RSt	0	0	0	0	0	10	7	1650	3000
KRSt	2	1	0	2	3	14	9	250	4450
899 St	0	3	8	4	0	10	4	250	1800
$\bar{x}$	0,4	0,1	1,1	0,9	0,4	13,4	7,4	444	3207
n^+/n	2/7	1/7	1/7	2/7	1/7	7/7	7/7	7/7	7/7

mx i Mifie = 1,7 Mf/mm³; Rfr = 22,4 ± 6,9%, ♀aW = 24,8 ± 10,3%

Tabelle 4b: Gruppe C_m

Verlauf der Mikrofilarämie während der Patenz und Obduktionsergebnisse bei weiblichen Baumwollratten, die mit 60 metazyklischen Larven s.c. infiziert worden waren und in der Präpatenz Blutmikrofilarien i.v. erhalten hatten.

Abkürzungen siehe Tabelle 3

Tier	Würfe Tag p. inf.	Infektionsmikrofilarämie Wochen p. inf.; Mf/mm³ 8	9	10	13	16	Obduktion aW ♂♀	♀	Lunge	Pleura
898 U	4 + 34	1	6	33	169	384	18	10	6400	5000
K	3	0	0	12	30	9	14	9	2400	6500
R	4 + 34	0	0	12	37	106	22	9	3200	5450
St	5 + 52	0	5	13	56	262	7	6	3200	2750
KR	5	1	0	4	38	100	14	8	1150	3100
RSt	5 + 44	0	3	7	17	96	26	12	1850	3600
KSt	8	0	3	6	12	1	11	6	200	2800
$\bar{x}$		0,3	2,4	12,4	51,4	136,9	16	8,6	2630	4171
n^+/n		2/7	4/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7	7/7

mx i Mifie = 141,4 Mf/mm³; Rfr = 26,7 ± 10,8%, ♀aW = 28,6 ± 7,2%

Tabelle 5: Gruppe P_o

Verlauf der Mikrofilarämie während der Patenz und Obduktionsergebnisse bei trächtigen Baumwollratten, die mit 60 metazyklischen Larven s.c. infiziert worden waren.

Abkürzungen siehe Tabelle 3

Tier	Tag p. inf.	BlMf/kg x 10^6	Tage p. inj.; Mf/mm^3 1	3	7	14	21	28
899 U	4	6,0	2	1	0	0	0	0
KR	6	6,1	48	65	62	36	23	0
RSt	4	2,3	17	15	3	0	0	0
KRSt	28	6,0	23	21	0	0	0	0
KSt	1	6,0	6	3	3	0	0	0
903 U	1	6,0	61	53	61	0	0	0
K	1	6,0	91	63	17	12	13	0
R	1	6,4	71	47	31	22	0	0
$\bar{x}$		5,6	39,7	33,5	22,1	8,8	4,5	0
n^+/n			8/8	8/8	6/8	3/8	2/8	0/8

mx i Mifie = 42 Mf/mm^3

Tabelle 6a: Gruppe P_m

Verlauf der Mikrofilarämie nach Injektion von Blutmikrofilarien in trächtige Baumwollratten während der Präpatenz.

Infektionsdosis: 60 metazyklische Larven s.c.

Abkürzungen siehe Tabelle 3

Tier	Würfe Tage p. inf.	Würfe Tage p. inj.	Infektionsmikrofilarämie Wochen p. inf.; Mf/mm³ 8	9	10	13	16	Obduktion aW ♂♀	♀	Lunge	Pleura
899 U	41	37	0	0	7	47	219	12	6	3200	7250
KR	35	29	0	0	0	0	0	26	14	0	3250
RSt	8 + 36	4 + 32	0	7	31	75	0	22	12	300	7000
KRSt	39 + 73	11 + 55	0	0	0	13	1	16	7	250	8000
KSt	4	3	0	0	0	0	0	17	10	300	2500
903 U	2	1	0	0	0	15	0	9	4	13	13
K	3	2	0	5	0	1	1	6	5	70	960
R	5	4	0	0	0	0	0	5	3	100	1990
$\bar{x}$			0	1,7	5,1	18,9	27,6	14,1	7,6	530	3867
n^+/n			0/8	2/8	2/8	5/8	3/8	8/8	8/8	7/8	8/8

mx i Mifie = 40,9 Mf/mm³; Rfr = 23,5 ± 12,5%, ♀aW = 25,4 ± 13,2%

Tabelle 6b: Gruppe P_m

Verlauf der Mikrofilarämie während der Patenz und Obduktionsergebnisse bei trächtigen Baumwollratten, die mit 60 metazyklischen Larven infiziert worden waren und in der Präpatenz Belutmikrofilarien i.v. erhalten hatten.

Versuchsgruppe	Rfr %	♀aW aM (n)		Mf/mm³ in Pleura	Perit.	Lunge	Orb.	mx i Mifie	Wo. p. inf.
		10,2	gM	1780	15,1	738	42,8	54,3	12,9
N^-	27,7	(11)	n^+/n	11/11	5/11	10/11	8/11	11/11	
		10,2	gM	2418	13,5	1363	86,2	54,2	13,3
N^+	27,6	(18)	n^+/n	18/18	5/18	18/18	13/18	18/18	
		13	gM	2709	14,5	1877	90,1	163,3	13,7
N^{++}	34,8	(11)	n^+/n	11/11	4/11	11/11	10/11	11/11	
		5,7	gM	2033	1,4	825	6,3	9,6	12,7
rN^+	16,2	(7)	n^+/n	7/7	1/7	7/7	3/7	7/7	
		8,4	gM	1902	2,3	534	10,9	27,7	12,8
N^-+rN^+	23,2	(18)	n^+/n	18/18	5/18	17/18	11/18	18/18	

Tabelle 7

Obduktionsergebnisse bei den zwei Versuchsgruppen neonataler Baumwollratten, die sämtlich mit 60 metazyklischen Larven s.c. infiziert worden waren und Ergebnisse bei den Teilgruppen. Die Muttertiere waren präpartal mit 60 mL s.c. infiziert worden bzw. hatten zusätzlich 6 x 10^6 Blutmikrofilarien/kg Körpergewicht i.v. erhalten (Muttertiere der Gruppe N^+ bzw. N^{++} und rN^+).

N^+ = Muttertiere behandelt

N^{++} = Muttertiere z. Z. des Wurfes durchschnittlich 45 Mf/mm³ (Injektionsmikrofilarämie)

rN^+ = Muttertiere z. Z. des Wurfes 0 bis 3 Mf/mm³ (Injektionsmikrofilarämie)

Abkürzungen siehe Tabelle 1

	Rfr	Pleura	Lunge	13 Wo	16 Wo	mx i Mifie
N^{++} — rN^{+}	0.01	n.s.	n.s.	0.01	0.02	0.01
N^{+} — N^{-}	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
N^{++} — N^{-}+rN^{+}	0.02	0.1	n.s.	0.01	0.02	0.01
rN^{+} — N^{-}	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
N^{++} — N^{-}	n.s.	n.s.	0.1	0.01	n.s.	0.05
N^{++} — C_o	0.01	n.s.	n.s.	0.05	0.1	0.05
N^{-} — C_o	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
rN^{+} — C_o	n.s.	0.1	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabelle 8

Zusammenstellung der Signifikanzen zwischen allen Versuchsgruppen und Parametern im zweiseitigen Rangtest für Versuch 3.2.: Versuche mit neonatalen Tieren von behandelten Muttertieren

Abkürzungen siehe Tabelle 2

Tier	Wurf Tag p. inf. Muttertieres	inf.	Infektionsmikrofilarämie Wochen p. inf.; Mf/mm³ 8	9	10	13	16	Obduktion aW ♂	♀	Lunge	Pleura
900 U	4	2	3	8	20	53	278	11	9	7200	4550
K	3	2	3	47	69	72	159	5	3	400	1850
R	3	9	1	7	38	2	1	13	11	700	3250
KRSt	4	3	0	2	-	34	3	20	12	1600	1700
KSt	4	9	0	-	13	66	150	41	21	2750	3700
901 U	4	8	0	17	23	1	0	35	20	500	750
K	4	8	2	22	31	0	0	22	14	50	2350
R	5	8	2	7	31	67	91	5	3	2400	2050
St	5	8	0	2	1	0	0	8	5	0	2550
921 St	8	6	1	13	5	34	69	11	7	300	600
KR	8	6	2	1	16	159	91	12	7	300	550
hM	4,3	4,7									
$\bar{x}$			1,3	12,6	24,7	44,4	76,6	16,6	10,2	1473	2173
n^+/n			7/11	10/10	10/10	9/11	8/11	11/11	11/11	10/11	11/11

mx i Mifie = 94 Mf/mm³; Rfr = 27,7 ± 19,8%, ♀aW = 34 ± 20,6%

Tabelle 9: Gruppe N⁻

Verlauf der Mikrofilarämie während der Patenz und Obduktionsergebnisse bei neonatalen Baumwollratten, die mit 60 metazyklischen Larven (mL) infiziert worden waren.
Muttertiere präpartal 60 mL s.c.

hM = harmonisches Mittel
inf. = infiziert an Lebenstag

weitere Abkürzungen siehe Tabelle 3

Tabelle 10:

Gruppe N^+

Verlauf der Mikrofilarämie während der Patenz und Obduktionsergebnisse bei neonatalen Baumwollratten, infiziert mit 60 mL s.c. -Muttertiere präpartal 60 mL s.c. und 6 x 10^6 Blutmikrofilarien pro kg Körpergewicht i.v.

Mifie = Mikrofilarämie des Muttertieres am Wurftermin; Werte z. T. extrapoliert aus den beiden zeitnächsten Tests

Tier	Tage p. inf.	Tage p. inj.	p. inf.	Mifie	Infektionsmikrofilarämie / Wochen p. inf.; Mf/mm³ 8	9	10	13	16	Obduktion aW ♂♀	aW ♀	Lunge	Pleura	Gruppe
919 RSt	2	1	1	61	1	14	113	175	475	25	20	3200	6000	N^{++}
KRSt	2	1	2	61	1	12	50	231	128	25	15	6400	4900	
KSt	2	1	2	61	1	18	50	172	137	23	13	2400	4250	
922 U	2	2	1	77	3	9	44	172	100	18	10	4000	4700	
R	2	2	1	77	1	11	17	72	9	20	13	2400	3700	
919 R	4	3	2	3	0	0	0	1	0	15	9	400	2350	rN^+
St	4	3	2	3	0	1	3	0	0	7	3	400	1750	
KR	4	3	3	3	0	1	2	0	0	9	5	250	1400	
902 R	8	4	12	12	1	19	63	216	225	39	19	2250	3150	N^{++}
St	8	4	6	12	1	23	127	500	225	24	18	8000	2400	
KR	8	4	12	12	1	8	34	356	387	17	12	8000	12000	
922 RSt	5	4	10	43	0	0	16	0	1	11	5	500	390	
KRSt	5	4	10	43	0	2	27	144	241	20	11	1000	750	
KSt	5	4	10	43	0	1	28	56	0	8	7	30	100	
922 St	39	11	2	0	1	6	34	44	53	8	6	900	3450	rN^+
KR	39	11	2	0	1	4	19	48	62	7	4	900	1750	
902 U	41	37	7	0	0	2	3	0	0	11	6	1000	1700	
K	41	37	7	0	0	3	15	33	125	11	7	8000	2350	
hM	9,9	2,7	2,5	$\bar{x}$	0,7	6,9	35,8	123,3	120,4	16,6	10,2	2779	3172	
n^+/n					10/18	16/18	17/18	14/18	13/18	18/18		18/18	18/18	

mx i Mifie = 155 Mf/mm³; Rfr = 27,6 ± 14,3%, ♀aW = 33,9 ± 17,7%

7.2. Abkürzungen

aW	= adulte Würmer
aM	= arithmetisches Mittel
BWR	= Baumwollratte(n)
BlMf	= Blutmikrofilarien
ca.	= zirka
d	= Tag
gM	= geometrisches Mittel
^{o}C	= Grad Celsius
g	= Gramm
hM	= harmonisches Mittel
i.v.	= intravenös
kg	= Kilogramm
♂	= männlich
♂♀	= männlich plus weiblich
mx i Mifie	= maximale individuelle Mikrofilarämie
mL	= metazyklische Larven
Mf	= Mikrofilarie (n)
mm^2	= Quadratmillimeter
mm^3	= Kubikmillimeter
n^+/n	= Zahl der positiven Tiere/Gesamtzahl der Versuchstiere
p. inf.	= post infectionem
p. inj.	= post injectionem
%	= Prozent
Rfr	= Rückfindungsrate
s.u.	= siehe unten
s.c.	= subcutan
U/min	= Umdrehungen/Minute
vergl.	= vergleiche
♀	= weiblich
2 α	= Irrtumswahrscheinlichkeit im Rangtest bei zweiseitiger Fragestellung

LEBENSLAUF

Am 17. März 1952 wurde ich, Ralf Erwin Schultebraucks, als Sohn des Kaufmanns Heinz Schultebraucks und seiner Ehefrau Klara, geb. Matthaei, in Unna geboren. Nach vier Grundschuljahren von 1958 bis 1962 besuchte ich das Städtische Neusprachliche Gymnasium in Kamen und legte dort im Mai 1971 die Reifeprüfung ab. Ich nahm am Studienjahr 1971/72 des Leibniz-Kollegs in Tübingen teil und begann das Medizinstudium an der Universität Tübingen im Sommersemester 1972. Von meinem 3. vorklinischen Semester bis zum Ende des Studiums war ich Stipendiat der Studienstiftung des deutschen Volkes. Nach dem Physikum (1974) und der ersten ärztlichen Prüfung (1975) wechselte ich für das Wintersemester 1975/76 als Gasthörer an die Universität Montpellier. Meine praktische Ausbildung nach der zweiten ärztlichen Prüfung (1977) absolvierte ich am akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen in Friedrichshafen. Nach der dritten ärztlichen Prüfung (23.10.78) wurde mir am 31.10.78 die Approbation als Arzt erteilt.

Citydruck · Haugerglacisstraße · 8700 Würzburg